

特 許 願 (4) (特許法第38條ただし書  
の規定による特許出願)

昭和49年4月18日

特許庁長官 斎藤英雄 殿

1. 発明の名称 芳香族アミドカルボン酸の製法

特許請求の範囲に記載された発明の数 2

2. 発明者  
長野県東筑摩郡本郷村大字横田436番地の1  
張 田 耕三郎 (ほか7名)3. 特許出願人  
長野県松本市芳川区野溝105番地  
キッセイ薬品工業株式会社

代表者 神 沢 邦 雄

4. 代理人

〒104 東京都中央区銀座6丁目4番5号 土屋ビル5階

弁理士 阿 形 明  
電 話 (571) 9920番

5. 添付書類の目録

明細書	1通
図面	1通
願書副本	1通
委任状	1通
出願審査請求書	1通



49-043676

方 審



明 細 書

1. 発明の名称

芳香族アミドカルボン酸の製法

2. 特許請求の範囲

(i) 一般式



(式中の  $R_1$  と  $R_2$  はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であり、 $R_3$  と  $R_4$  はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であるか、あるいは両者で化学結合を形成するものであり、 $X$  はハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基であり、 $Y$  は水素原子またはアルカリ金属であり、 $n$  は零または1~3の整数であり、 $X$  が2個の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基で

-1-

①9 日本国特許庁

## 公開特許公報

①特開昭 51-1439

④3公開日 昭51.(1976)1.8

②特願昭 49-43676

②出願日 昭49.(1974)4.18

審査請求 未請求 (全12頁)

庁内整理番号 6855 44

7330 44 7169 44

6532 44

7043 44

⑤2日本分類

16 C64

16 D1

16 D42

16 E38

16 E41

2行削除

⑤1 Int. Cl<sup>2</sup>

C07C103/78

C07D317/604

A61K 31/195

A61K 31/22

A61K 31/36

C07D309/12

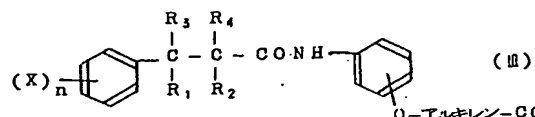
ある場合は両者が結合して環を形成することがで  
きる)

で表わされる芳香族アミド誘導体と、一般式

$$Z - \text{アルキレン} - \text{COOR}_5 \quad (II)$$

(式中の  $Z$  は酸残基であり、アルキレンは直鎖状または分枝状のアルキレン基であり、 $R_5$  は水素原子または炭化水素基、置換炭化水素基および環状エーテル基の中から選ばれるカルボキシ基の保護基である)

で表わされる脂肪族カルボン酸またはそのエステルとを反応させ、所望に応じその生成物を塩に変えることを特徴とする一般式



(式中の  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, X, n$  およびアルキレンは前記と同じ意味をもつ)

で表わされる芳香族アミドカルボン酸またはそのエステルまたはその塩の製造方法。

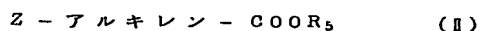
-2-

(2) 一般式



(式中の  $\text{R}_1$  と  $\text{R}_2$  はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であり、 $\text{R}_3$  と  $\text{R}_4$  はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であるか、あるいは両者で化学結合を形成するものであり、 $\text{X}$  はハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基であり、 $\text{Y}$  は水素原子またはアルカリ金属であり、 $n$  は零または 1~3 の整数であり、 $\text{X}$  が 2 個の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基である場合は両者が結合して環を形成することができる)

で表わされる芳香族アミド誘導体と、一般式



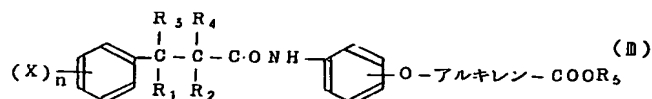
(式中の  $Z$  は酸残基であり、アルキレンは直鎖状

-3-

これまで抗原抗体反応により惹起されるケミカルメジエーターの遊離を抑制する抗アレルギー剤としてはジソジウムクロモグリケートが知られているが、このもの経口投与では全く薬効が期待できないため、その利用分野に制限があつた。したがつて経口投与によつても十分治療効果を発揮できる医薬品の出現がこの分野における重要な課題となつていた。

本発明により得られる新規な芳香族アミドカルボン酸誘導体は経口投与によりアレルギー性疾患を治療しうる有用な化合物である。

本発明の目的化合物は、一般式



(式中の  $\text{R}_1$  と  $\text{R}_2$  はそれぞれ水素原子または低級アルキル基、 $\text{R}_3$  と  $\text{R}_4$  はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であるか、あるいは両者で化学結合を形成するものであり、 $\text{R}_5$  は水素原子または炭化水素

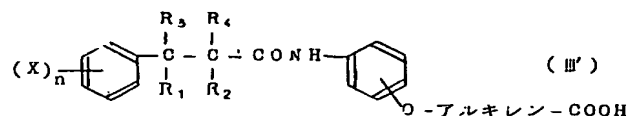
-5-

特開 昭51-1439(2)

または分枝状のアルキレン基であり、 $\text{R}_5$  は水素原子または炭化水素基、置換炭化水素基および環状エーテル基の中から選ばれるカルボキシ基の保護基である)

で表わされる脂肪族カルボン酸またはそのエステルとを反応させ、次いで常法に従いカルボキシ基の保護基を脱離させ、さらに所望に応じその生成物を塩に変えることを特徴とする

一般式



(式中の  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{X}$ ,  $n$  およびアルキレンは前記と同じ意味をもつ)

で表わされる芳香族アミドカルボン酸またはその塩の製造方法。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は薬理作用を有する新規な芳香族アミドカルボン酸誘導体の製造方法に関するものである。

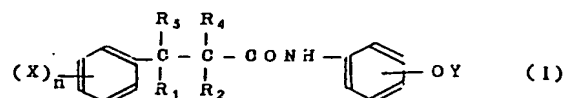
-4-

基、置換炭化水素基および環状エーテル基の中から選ばれるカルボキシ基の保護基であり、 $\text{X}$  はハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基であり、 $n$  は零または 1~3 の整数であり、 $\text{X}$  が 2 個の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基を示す場合は両者が結合して環を形成してもよく、アルキレンは直鎖状または分枝状のアルキレン基である)

で表わされる芳香族アミドカルボン酸、そのエステルまたはその塩であり、これらはいずれも文献未載の新規化合物である。

本発明に従えば、

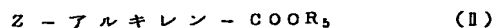
一般式



-6-

(式中の  $R_1$  と  $R_2$  はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であり、 $R_3$  と  $R_4$  はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であるか、あるいは両者で化学結合を形成するものであり、 $X$  はハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基であり、 $Y$  は水素原子またはアルカリ金属であり、 $n$  は零または1~3の整数であり、 $X$  が2個の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基である場合は両者が結合して環を形成することができる)

で表わされる芳香族アミド誘導体と、一般式



(式中の  $Z$  は酸残基であり、アルキレンは直鎖状または分枝状のアルキレン基であり、 $R_5$  は水素原子または炭化水素基、置換炭化水素基および環状エーテル基の中から選ばれるカルボキシ基の保護基である)

-7-

で表わされるアミノフェノールとを反応させることにより製造することができる。

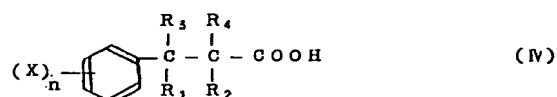
たとえば前記一般式(IV)の芳香族カルボン酸の反応性官能的誘導体として酸クロリドを用い、これを一般式(V)のアミノフェノールと反応させる場合には、不活性溶媒中、塩基性物質の存在下で両者を接触させ、所要時間加熱反応させ、反応混合物を減圧下濃縮し、残留物を水中に注ぎ、次いで減酸を加えて酸性とし、析出した結晶をろ別し、適当な溶媒より再結晶することにより、容易に前記一般式(I)の化合物を製造することができる。この際用いる不活性溶媒としてはクロロホルム、メチレンクロリド、アセトン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドなどが適当である。塩基性物質としてはトリエチルアミン、ピリジン、 $N,N$ -ジメチルアニリンなどの有機第三塩基や、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの無機塩基が用いられる。

一般式(II)で表わされる出発原料としては、ハ

-9-

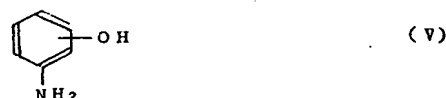
で表わされる脂肪族カルボン酸またはそのエステルとを反応させ、所望に応じ常法を用いてカルボキシ基の保護基を脱離させ、またその生成物を塩に変えることにより、目的化合物を得ることができる。

本発明において出発原料として用いられる前記一般式(I)の芳香族アミド誘導体は新規化合物であり、たとえば一般式



(式中の  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X$  および  $n$  は前記と同じ意味をもつ)

で表わされる芳香族カルボン酸またはその反応性官能的誘導体と、一般式



-8-

ロゲン化水素酸、スルホン酸、硫酸<sup>など</sup>のような<sup>の</sup>酸残基<sup>を</sup>で置換されたアルカン酸またはそのエステルが用いられるが、これらはいずれも既知の化合物であり、既知方法により製造することができる。ハロゲン化水素酸残基としては、塩素、臭素、ヨウ素などがあるが、特にヨウ素が好ましい。また、スルホン酸残基としては、ベンゼンスルホン酸やパラトルエンスルホン酸の残基がある。

前記一般式(II)の中の  $R_5$  としては、メチル基、エチル基、プロピル基のような低級アルキル基、ベンジル基のようなアラルキル基、トリクロルエチル基のようなハロアルキル基、テトラヒドロピラニル基のような環状エーテル基をあげることができる。これらの基は、縮合反応完了後所望ならば常法に従いたえば加水分解または還元することにより容易に除去することができる。このような酸残基で置換されるアルカン酸の例としては、酢酸、プロピオン酸、酪酸、カプロン酸などがあり、酸残基の置換位置は $\omega$ 位置だけでなく任意の位置でよい。

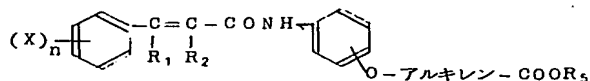
-10-

本発明におけるフェノール性水酸基のアルキル化反応は、それ自体公知の方法を用いて行なうことができる。

たとえば、不活性溶媒中、塩基性物質の存在下で一般式(I)の化合物と一般式(II)の化合物とを反応させ、必要あれば反応生成物を加水分解させることにより得ることができる。この場合、塩基性物質としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、ナトリウムアルコキシド、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、などが用いられる。不活性溶媒としてはアセトン、ベンゼン、メチルエチルケトン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどが適当である。

本発明方法を好適に実施するには一般式(I)の化合物を基準として10~50倍量のメチルエチルケトンに1~5倍モルの無水炭酸カリウムを懸濁し、これに一般式(I)の化合物と一般式(II)の化合物を加え加熱還流下3時間から72時間反応させる。反応生成物をろ過後、ろ液を濃縮し残留

-11-



(式中  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $X$ ,  $n$  およびアルキレンは前記と同じ意味をもつ)

で表わされる化合物を製造し、次いでこれを還元してもよい。

得られた化合物(III)のカルボキシ基は常法に従い医薬品として許容できる塩とすることができる。たとえば、化合物(III)のアルコール溶液にこれと当量のカセイソーダの水溶液を加え適当な時間加温することにより、容易にナトリウム塩とすることができる。また、一般式(II)のエステルを出発原料として用いるときはその加水分解の操作により塩をつくることができる。

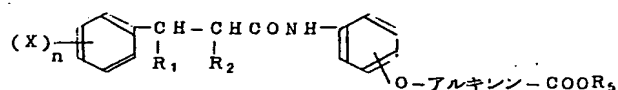
本発明によつて得られる芳香族アミド誘導体は抗原抗体反応によつて惹起される効果に対して特別の作用を有している。すなわち、アレルギーに起因する疾患の治療薬として広く使用することができる。

-13-

特開 昭51-1439 (4)  
物を酸、塩基で処理し、必要あればエステル基を常法に従つて除去し、塩酸で酸性とし析出した結晶をろ取し適当な有機溶媒から再結晶し目的物を得る。

本発明方法においては、一般式(I)で表わされる出発原料中のYが水素原子であるものの代りに、Yがアルカリ金属のものすなわちフェノラートを用いることができる。このフェノラートは反応中に生成させてもよい。

本発明の目的化合物の中のヒドロキ皮酸誘導体、すなわち一般式



(式中の  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $X$ ,  $n$  およびアルキレンは前記と同じ意味をもつ)

で表わされる化合物を製造する場合は、対応する出発原料を用いて直接に製造してもよいし、また最初に対応するケイ皮酸誘導体、すなわち一般式

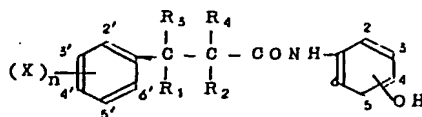
-12-

次に実施例によつて本発明をさらに詳細に説明する。なお、各実施例中における生成物の融点はいずれも未補正である。

#### 参考例

ジオキサン100mlとピリジン10mlとの混合物中に、3,4-ジメトキシケイ皮酸クロリド2.3gと3-アミノフェノール1.1gとを加え、2時間加熱還流させる。次いで反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を少量のエタノールに溶かして氷水中に注ぎ、塩酸により酸性にすると、結晶が析出してくる。これをろ別し、エタノールと水の混合物より再結晶させることにより、融点211~214℃のN-(3-ヒドロキシフェニル)-3',4'-ジメトキシケイ皮酸アミド1.8gを得た。

同じようにして、対応する出発原料を用いて次の化合物を製造することができた。



-14-

n	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub>	水酸基の位置	融点(°C)	再結晶溶媒
2	3'-OMe, 4'-OMe	H	H	結 合	3	211~214	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-OMe	H	H	結 合	2	135~138	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-OMe	Me	H	結 合	4	197~200	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-O-n-Pr	H	H	結 合	2	145~147	含水アルコール
1	4'-i-Pr	H	H	結 合	2	161~163	含水アルコール
1	4'-Me	H	H	結 合	4	251~255	含水アルコール
1	4'-Me	H	H	H, H	4	192~195	含水アルコール
1	4'-Cl	H	H	結 合	4	222~225	含水アルコール
1	4'-Cl	H	H	結 合	2	215~216.5	含水アルコール
2	3', 4'-メチレンジオキシ	H	Me	結 合	4	153~155	含水アルコール
1	4'-シクロヘキシル	H	H	結 合	4	254~256	含水アルコール
2	3', 4'-トリメチレン	H	H	結 合	4	238~243	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-OMe	H	H	H, H	2	133~135	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-OMe	H	H	結 合	4	184~189	含水アルコール
3	2', 4', 3'-トリメトキシ	H	H	結 合	4	100~105	含水アルコール
1	4'-OCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	H	H	結 合	4	188~192	含水アルコール
1	4'-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	結 合	4	201~205	含水アルコール
2	3'-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> , 4'-OH	H	H	結 合	4	195~200	含水アルコール
2	3'-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub> , 4'-OH	H	H	結 合	4	207~212	含水アルコール
0	—	Me	H	結 合	4	182~184	含水アルコール
0	—	H	H	結 合	4	210~215	含水アルコール
1	4'-Cl	Me	H	結 合	4	186~191	含水アルコール
1	4'-OMe	Me	H	結 合	4	164~170	含水アルコール
2	4'-OCOCH <sub>3</sub> , 3'-OMe	H	H	結 合	3	93~96	含水アルコール
2	3'-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> , 4'-OMe	H	H	結 合	4	148~152	含水アルコール
2	3'-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub> , 4'-OMe	H	H	結 合	4	163~166	含水アルコール

-15-

## 実施例 1

4-(4'-メチルシンナモイルアミノ)-フェノール 1.3g、ヨウ化ナトリウム 0.8g、 $\alpha$ -ブロムプロピオン酸エチル 0.9g をメチルエチルケトン 50ml に溶解し、無水炭酸カリウム 0.8g を加えてかきまぜながら 20 時間加熱還流する。

反応液を冷却後ろ過し、ろ液を濃縮する。残留物を 10% 水酸化ナトリウム水溶液 10ml、エタノール 10ml 中で加温し加水分解する。

反応液を氷-塩酸中に注ぐと結晶が析出する。結晶をろ取り含水アルコールより再結晶し  $\alpha$ -(4-(4'-メチルシンナモイルアミノ)フェノキシ)プロピオン酸 0.3g を得る。融点 200~204°C。このものの特性を以下に示す。

## 赤外線吸収スペクトル (KBr)

 $\nu_{\text{CO}} \quad 1725, \quad 1655 \text{ cm}^{-1}$ 
元素分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$  として

	C	H	N
実測値	70.14	5.89	4.31
計算値	70.28	5.96	4.14

-16-

核磁気共鳴スペクトル (d<sub>6</sub>-DMSO, 90MHz)

8	1.35 (d, 3H, メチル基水素)
	2.33 (s, 3H, 芳香環置換メチル基水素)
	3.15 (q, 1H, メチン基水素)
	6.17~7.78 (m, 10H, オレフィン, 芳香環水素)
	10.7 (s, 1H, カルボン酸水素)

このようにして得た  $\alpha$ -(4-(4'-メチルシンナモイルアミノ)フェノキシ)プロピオン酸をアルコールに溶解し、これと当量の水酸化ナトリウムを加え 30 分間加温する。減圧下で濃縮し、残留物を少量のアルコールに溶かし、エーテルを加える。析出する結晶をろ取り  $\alpha$ -(4-(4'-メチルシンナモイルアミノ)フェノキシ)プロピオン酸のナトリウム塩を得る。

## 実施例 2

2-(3', 4'-ジメトキシシンナモイルアミノ)-フェノール 1g、ヨウ化ナトリウム 0.5g、ブロム酢酸エチル 0.55g をメチルエチルケトン 50ml に溶解し、無水炭酸カリウム 0.5g を加えてかきまぜながら 40 時間加熱還流する。反応液を冷

-17-

却後ろ過し、ろ液を濃縮すると黄色油状物が得られる。このものに10%水酸化ナトリウム水溶液中で加温し加水分解し次いで反応液を氷水中に注ぎ塩酸で酸性とする。析出結晶をろ取し含水アルコールより再結晶すると2-(3,4-ジメトキシシンナモイルアミノ)フェノキシ酢酸0.79を得る。融点168~170℃。このものの他の特性を以下に示す。

赤外線吸収スペクトル (KBr)

$\nu_{\text{CO}}$  1735, 1650  $\text{cm}^{-1}$

元素分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}$  として

計算値 C H N

計算値 63.96 5.43 3.74

実測値 63.86 5.36 3.92

核磁気共鳴スペクトル (d<sub>6</sub>-DMSO, 90MHZ)

$\delta$  3.80, 3.82 (s, 8, 3H, 3H, メトキシ基水素)

4.80 (s, 2H, メチレン基水素)

6.90~8.30 (m, 9H, オレフィン芳香環水素)

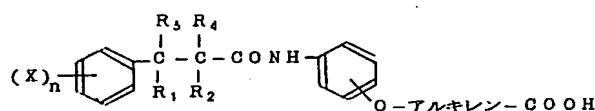
9.2 (s, 1H, カルボン酸水素)

-18-

このようにして得た2-(3,4-ジメトキシシンナモイルアミノ)フェノキシ酢酸をアルコール溶液に溶解し、これと当量の水酸化ナトリウムを加え30分間加温する。減圧下で濃縮し、残留物にエタノールを加え溶解しこれにエーテルを加え、析出する結晶をろ取し2-(3,4-ジメトキシシンナモイルアミノ)フェノキシ酢酸のナトリウム塩を得る。

実施例3

前記参考例で得た化合物を原料として用い、前記各実施例と同様の操作により、以下の化合物を製造することができた。



-19-

n	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub>	アルキレン	結合位置	融点 (°C)	再結晶溶媒
2	3'-OMe, 4'-OMe	H	H	結合	-CH <sub>2</sub> -	3	160~165	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-OMe	Me	H	結合	"	4	165~168	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-O-n-Pr	H	H	結合	"	2	96~99	含水アルコール
1	4'-i-Pr	H	H	結合	"	2	148~152	含水アルコール
1	4'-Me	H	H	H, H	"	4	188~189	含水アルコール
1	3'-Cl	H	H	結合	"	2	182~187	含水アルコール
2	3',4'-メチレンジオキシ	H	Me	結合	"	4	167~170	含水アルコール
1	4'-シクロヘキシル	H	H	結合	"	4	224~226	含水アルコール
2	3',4'-トリメチレン	H	H	結合	"	4	190~195	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-OMe	H	H	H, H	"	2	117~120	含水アルコール
3	2',4',5'-トリメトキシ	H	H	結合	"	4	213~218	含水アルコール
1	4'-OCH <sub>2</sub> C(Me)=CH <sub>2</sub>	H	H	結合	"	4	197~199	含水アルコール
1	4'-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	結合	"	4	213~216	含水アルコール
2	3'-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> , 4'-OMe	H	H	結合	"	4	197~201	含水アルコール
1	3'-CH <sub>2</sub> C(Me)=CH <sub>2</sub> , 4'-OMe	H	H	結合	"	4	157~160	含水アルコール
0	---	H	H	結合	"	4	185~190	含水アルコール
1	4'-Cl	Me	H	結合	"	4	215~217	含水アルコール
1	4'-OMe	Me	H	結合	"	4	177~179	含水アルコール
2	4'-OCOCH <sub>3</sub> , 3'-OMe	H	H	結合	"	3	<del>195</del> ~ <del>197</del>	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-OMe	H	H	結合	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	4	185~190	含水アルコール
1	4'-Me	H	H	結合	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	4	173~176	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-OMe	H	H	結合	-CH(CH <sub>3</sub> )-	3	198~203	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-OH	H	H	結合	-CH <sub>2</sub> -	3	<del>183</del> ~ <del>186</del>	含水アルコール

-20-

6. 前記以外の発明者

長野県岡谷市湊10番地の4

味 沢 幸 義

長野県松本市笹部南原1128番地の1

飯 塚 欣 二

長野県松本市寿台2丁目9番2号

戸 田 道 雄

長野県松本市大字島立1,712番地

木 下 幸 彦

長野県塩尻市大字広丘吉田2,525番地

上 条 哲 聖

長野県南安曇郡豊科町大字南穂高2,604番地

小 林 通 洋

長野県松本市大字寿白瀬淵681番地83

佐 藤 悠 一

特開 昭51-1439 (7)  
手 続 補 正 書 (方式)

昭和49年 8月 18日

特許庁長官 斎藤 英雄 殿

特許庁審査官 殿



1 事件の表示 昭和49年特願第 43676号

2 発明の名称

芳香族アミドカルボン酸の製法

3 補正をする者 特許出願人

長野県松本市芳川区野瀬105番地

キッセイ薬品工業株式会社

代表者 神 沢 邦 雄

4 代理人

東京都中央区銀座6丁目4番5号 土屋ビル

(7182) 弁理士 阿 形 明

電話東京(03)571-9920番(代表)

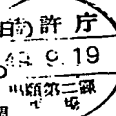


5 補正命令の日付 昭和49年 8月 10日

(発送日: 昭和49年8月27日)

6 補正の対象 明細書の発明の名称の欄、特許請求の

範囲の欄および発明の詳細な説明の欄



7. 補正の内容 明細書の浄書(内容に変更なし)

下記のページについてボールペン書部分を別紙のとおり訂正します。

(i) 第1ページ～第6ページ

(ii) 第8ページ

(iii) 第10ページ

(iv) 第12ページ～第14ページ

(v) 第19ページ～第20ページ

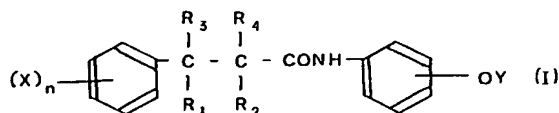
明 細 書

1. 発明の名称

芳香族アミドカルボン酸の製法

2. 特許請求の範囲

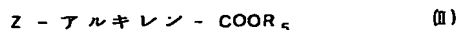
(1) 一般式



(式中の $R_1$ と $R_2$ はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であり、 $R_3$ と $R_4$ はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であるか、あるいは両方で化学結合を形成するものであり、 $X$ はハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基であり、 $Y$ は水素原子またはアルカリ金属であり、 $n$ は零または1～3の整数であり、 $X$ が2個の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基で

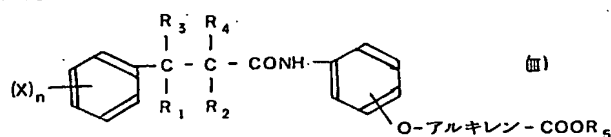
ある場合は両者が結合して環を形成することができる)

で表わされる芳香族アミド誘導体と、一般式



(式中のZは酸残基であり、アルキレンは直鎖状または分枝状のアルキレン基であり、R<sub>5</sub>は水素原子または炭化水素基、置換炭化水素基および環状エーテル基の中から選ばれるカルボキシル基の保護基である)

で表わされる脂肪族カルボン酸またはそのエステルとを反応させ、所望に応じその生成物を塩に変えることを特徴とする一般式



(式中のR<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X, n およびアルキレンは前記と同じ意味をもつ)

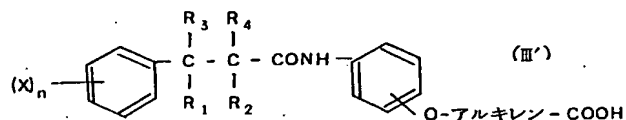
で表わされる芳香族アミドカルボン酸またはそのエステルまたはその塩の製造方法。

- 2 -

または分枝状のアルキレン基であり、R<sub>5</sub>は水素原子または炭化水素基、置換炭化水素基および環状エーテル基の中から選ばれるカルボキシル基の保護基である)

で表わされる脂肪族カルボン酸またはそのエステルとを反応させ、次いで常法に従いカルボキシル基の保護基を脱離させ、さらに所望に応じその生成物を塩に変えることを特徴とする

一般式



(式中のR<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X, n およびアルキレンは前記と同じ意味をもつ)

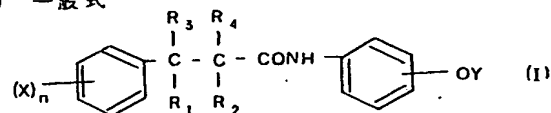
で表わされる芳香族アミドカルボン酸またはその塩の製造方法。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は薬理作用を有する新規な芳香族アミドカルボン酸誘導体の製造方法に関するものである。

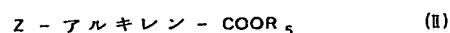
- 4 -

(2) 一般式



(式中のR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であり、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であるか、あるいは両者で化学結合を形成するものであり、Xはハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基であり、Yは水素原子またはアルカリ金属であり、nは零または1~3の整数であり、Xが2個の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基である場合は両者が結合して環を形成することができる)

で表わされる芳香族アミド誘導体と、一般式



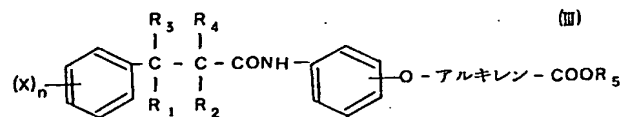
(式中のZは酸残基であり、アルキレンは直鎖状

- 3 -

これまで抗原抗体反応により惹起されるケミカルメジエーターの遊離を抑制する抗アレルギー剤としてはジソジウムクロモグリケートが知られているが、このもの経口投与では全く薬効が期待できないため、その利用分野に制限があつた。したがって経口投与によつても十分治療効果を発揮できる医薬品の出現がこの分野における重要な課題となつていた。

本発明により得られる新規な芳香族アミドカルボン酸誘導体は経口投与によりアレルギー性疾患を治療しうる有用な化合物である。

本発明の目的化合物は、一般式



(式中のR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>はそれぞれ水素原子または低級アルキル基、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であるか、あるいは両者で化学結合を形成するものであり、R<sub>5</sub>は水素原子または炭化

- 5 -

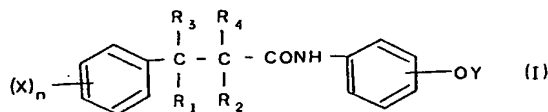


水素基、置換炭化水素基および環状エーテル基の中から選ばれるカルボキシル基の保護基であり、Xはハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基であり、nは零または1～3の整数であり、Xが2個の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基を示す場合は両者が結合して環を形成してもよく、アルキレンは直鎖状または分枝状のアルキレン基である)

で表わされる芳香族アミドカルボン酸、そのエステルまたはその塩であり、これらはいずれも文献未載の新規化合物である。

本発明に従えば、

一般式



- 8 -

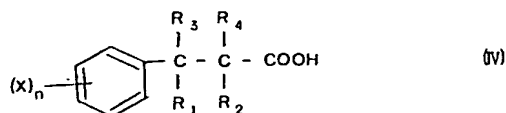
ロゲン化水素酸、スルホン酸、硫酸などのような酸の残基で置換されたアルカン酸またはそのエステルが用いられるが、これらはいずれも既知の化合物であり、既知方法により製造することができる。ハロゲン化水素酸残基としては、塩素、臭素、ヨウ素などがあるが、特にヨウ素が好ましい。また、スルホン酸残基としては、ベンゼンスルホン酸やパラトルエンスルホン酸の残基がある。

前記一般式(I)の中のR<sub>5</sub>としては、メチル基、エチル基、プロピル基のような低級アルキル基、ベンジル基のようなアラルキル基、トリクロルエチル基のようなハロアルキル基、テトラヒドロピラニル基のような環状エーテル基をあげることができる。これらの基は、縮合反応完了後所望ならば常法に従いたえば加水分解または還元することにより容易に除去することができる。このような酸残基で置換されるアルカン酸の例としては、酢酸、プロピオン酸、酪酸、カプロン酸などがあり、酸残基の置換位置はω位置だけでなく任意の位置でよい。

-10-

で表わされる脂肪族カルボン酸またはそのエステルとを反応させ、所望に応じ常法を用いてカルボキシル基の保護基を脱離させ、またその生成物を塩に変えることにより、目的化合物を得ることができる。

本発明において出発原料として用いられる前記一般式(I)の芳香族アミド誘導体は新規化合物であり、たとえば一般式



(式中のR<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Xおよびnは前記と同じ意味をもつ)

で表わされる芳香族カルボン酸またはその反応性官能的誘導体と、一般式

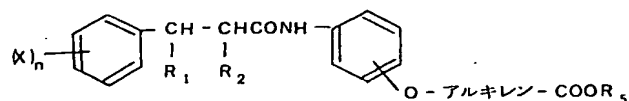


- 8 -

物を酸、塩基で処理し、必要あればエステル基を常法に従つて除去し、塩酸で酸性とし析出した結晶をろ取り適当な有機溶媒から再結晶し目的物を得る。

本発明方法においては、一般式(I)で表わされる出発原料中のYが水素原子であるものの代りに、Yがアルカリ金属のものすなわちフェノラートを用いることができる。このフェノラートは反応中に生成させてもよい。

本発明の目的化合物の中のヒドロキイ皮酸誘導体、すなわち一般式



(式中のR<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, X, nおよびアルキレンは前記と同じ意味をもつ)

で表わされる化合物を製造する場合は、対応する出発原料を用いて直接に製造してもよいし、また最初に対応するケイ皮酸誘導体、すなわち一般式

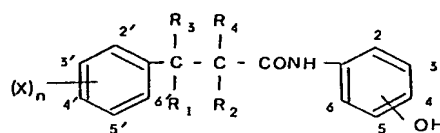
-12-

次に実施例によつて本発明をさらに詳細に説明する。なお、各実施例中における生成物の融点はいずれも未補正である。

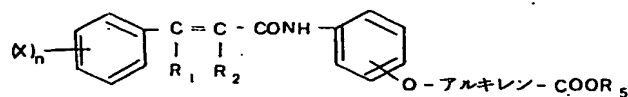
#### 参考例

ジオキサン 100 ml とピリジン 10 ml との混合物中に、3,4-ジメトキシケイ皮酸クロリド 2.3 g と 3-アミノフェノール 1.1 g とを加え、2 時間加熱還流させる。次いで反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を少量のエタノールに溶かして氷水中に注ぎ、塩酸により酸性にすると、結晶が析出してくる。これをろ別し、エタノールと水の混合物より再結晶させることにより、融点 211~214℃ の N-(3-ヒドロキシフェニル)-3',4'-ジメトキシケイ皮酸アミド 1.8 g を得た。

同じようにして、対応する出発原料を用い次の化合物を製造することができた。



-14-



(式中  $R_1, R_2, R_5, X, n$  およびアルキレンは前記と同じ意味をもつ)

で表わされる化合物を製造し、次いでこれを還元してもよい。

得られた化合物(Ⅲ)のカルボキシ基は常法に従い医薬品として許容できる塩とすることができる。たとえば、化合物(Ⅲ)のアルコール溶液にこれと当量のカセイソーダの水溶液を加え適当な時間加熱することにより、容易にナトリウム塩とすることができる。また、一般式(Ⅱ)のエステルを出発原料として用いるときはその加水分解の操作により塩をつくることことができる。

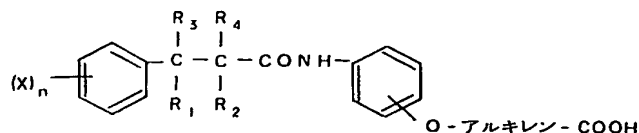
本発明によつて得られる芳香族アミド誘導体は抗原抗体反応によつて惹起される効果に対して特別の作用を有している。すなわち、アレルギーに起因する疾患の治療薬として広く使用することができる。

-13-

このようにして得た 2-(3',4'-ジメトキシシンナモイルアミノ)フェノキシ酢酸をアルコール溶液に溶解し、これと当量の水酸化ナトリウムを加え 30 分間加熱する。減圧下で濃縮し、残留物にエタノールを加え溶解しこれにエーテルを加え、析出する結晶をろ取し 2-(3',4'-ジメトキシシンナモイルアミノ)フェノキシ酢酸のナトリウム塩を得る。

#### 実施例 3

前記参考例で得た化合物を原料として用い、前記各実施例と同様の操作により、以下の化合物を製造することができた。



-19-

-282-

n	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub>	アルキレン	結合位置	融 点 (℃)	再結晶 溶媒
2	3'-OMe, 4'-OMe	H	H	結 合	-CH <sub>2</sub> -	3	160~165	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-OMe	Me	H	結 合	"	4	165~168	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-O-n-Pr	H	H	結 合	"	2	96~99	含水アルコール
1	4'-i-Pr	H	H	結 合	"	2	148~152	含水アルコール
1	4'-Me	H	H	H, H	"	4	188~189	含水アルコール
1	2'-Cl	H	H	結 合	"	2	182~187	含水アルコール
2	3',4'-メチレンジオキシ	H	Me	結 合	"	4	167~170	含水アルコール
1	4'-シクロヘキシル	H	H	結 合	"	4	224~226	含水アルコール
2	3',4'-トリメチレン	H	H	結 合	"	4	190~195	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-OMe	H	H	H, H	"	2	117~120	含水アルコール
3	2',4',5'-トリメトキシ	H	H	結 合	"	4	213~218	含水アルコール
1	4'-OCH <sub>2</sub> C(Me)=CH <sub>2</sub>	H	H	結 合	"	4	197~199	含水アルコール
1	4'-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	結 合	"	4	213~216	含水アルコール
2	3'-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> , 4'-OMe	H	H	結 合	"	4	197~201	含水アルコール
2	3'-CH <sub>2</sub> C(Me)=CH <sub>2</sub> , 4'-OMe	H	H	結 合	"	4	157~160	含水アルコール
0	-	H	H	結 合	"	4	185~190	含水アルコール
1	4'-Cl	Me	H	結 合	"	4	215~217	含水アルコール
1	4'-OMe	Me	H	結 合	"	4	177~179	含水アルコール
2	4'-OCOCH <sub>3</sub> , 3'-OMe	H	H	結 合	"	3	95~97	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-OMe	H	H	結 合	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	4	185~190	含水アルコール
1	4'-Me	H	H	結 合	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	4	173~176	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-OMe	H	H	結 合	-CH(CH <sub>3</sub> )-	3	198~203	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-OH	H	H	結 合	-CH <sub>2</sub> -	3	103~106	含水アルコール

## 手 続 補 正 書

-20-

## 8. 補正の内容

発明者中飯塚欣二および小林通洋の住所を錯誤により誤つて移転前の住所を記載いたしましたので、それぞれの住民票によりこれを証し、別紙訂正願書のとおり訂正いたしますので、お認め下さいますようお願いいたします。

## 9. 添付書類の目録

(1) 住 民 票 (写)

原本と対照済  
原本は同時に提出し、  
特願昭49-43675号  
の手續補正書に添付し  
たを援用する。

2 通

(2) 訂 正 願 書

1 通

特許庁長官  
特許庁審判長  
特許庁審査官

斎 藤 英 雄 殿

昭和 50 年 10 月 2 日

2 行 割 印

## 1. 事件の表示

昭和49年 特許願 第43676号

## 2. 発明の名称

芳香族アミドカルボン酸の製法

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 長野県松本市芳川区野瀬105番地

氏 名 キツセイ薬品工業株式会社

代表者 神 沢 邦 雄

## 4. 代 理 人

〒104 東京都中央区銀座6丁目4番5号 土原ビル5階

(7182) 弁 理 士 阿 形 明

電 話 (571) 9 9 2 0 番

## 5. 補正命令の日付

自 発

## 6. 補正により増加する発明の数

0

## 7. 補正の対象

願書の前記以外の発明者の欄

## 特 許 願 (4) (特許法第38条ただし) 6 前記以外の発明者

昭和49年4月18日

特許庁長官 齋藤英雄 殿

1. 発明の名称  
芳香族アミドカルボン酸の製法
2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 2  
発明者  
長野県東筑摩郡本郷村大字横田 436番地の1  
張 田 耕三郎 (ほか7名)
3. 特許出願人  
長野県松本市芳川区野碓 105番地  
キッセイ薬品工業株式会社  
代表者 神 沢 邦 雄
4. 代理人  
〒104 東京都中央区銀座6丁目4番5号 土屋ビル5階  
弁理士 阿 形 明  
電 話 (571) 9920番

## 5. 添付書類の目録

明細書	1通
<del>図面</del>	<del>1通</del>
願書副本	1通
委任状	1通
<del>出願審査請求書</del>	<del>1通</del>

2月18日

住居表示変更届

昭和50年8月2日

特許庁長官 齋藤英雄 殿

## 1. 事件の表示

昭和49年 特許願 第43676号

## 2. 発明の名称

芳香族アミドカルボン酸の製法

## 3. 住居表示を変更した者

事件との関係 発 明 者

旧住居表示 長野県東筑摩郡本郷村大字横田 436番地の1

新住居表示 長野県松本市大字横田 436番地の1

氏 名 張 田 耕三郎

## 4. 手続をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 長野県松本市芳川区野碓 105番地

氏 名 キッセイ薬品工業株式会社

代表者 神 沢 邦 雄

長野県岡谷市湊 10番地の4

味 沢 幸 義

愛知県名古屋市中区山花町 19番地大栄荘 6号

飯 塚 欣 二

長野県松本市寿台 2丁目9番2号

戸 田 道 雄

長野県松本市大字島立 1,7,12番地

木 下 幸 彦

長野県塩尻市大字広丘吉田 2,525番地

上 桑 哲 聖

長野県松本市元町 3丁目8番10号望岳荘

小 林 通 洋

長野県松本市大字寿白瀬淵 681番地83

佐 藤 啓 一

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**